

## PATENT COOPERATION TREATY

09/254288

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
DOCUMENT TRANSMITTED

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

25 March 1999 (25.03.99)

International application No.

PCT/AT97/00197

International filing date (day/month/year)

10 September 1997 (10.09.97)

Applicant

IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT et al

The International Bureau transmits herewith the following documents and number thereof:

\_\_\_\_\_ copy of the English translation of the international preliminary examination report (Article 36(3)(a))

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Lazar Joseph Panakal

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 23 April 1998 (23.04.98)	
International application No. PCT/AT97/00197	Applicant's or agent's file reference R 33386
International filing date (day/month/year) 10 September 1997 (10.09.97)	Priority date (day/month/year) 16 September 1996 (16.09.96)
Applicant TESCHNER, Wolfgang et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

02 April 1998 (02.04.98)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Jocelyne Rey-Millet
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SONN, Helmut  
Riemergasse 14  
A-1010 Wien  
AUTRICHE

Date of mailing (day/month/year) 22 February 1999 (22.02.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference R 33386	
International application No. PCT/AT97/00197	International filing date (day/month/year) 10 September 1997 (10.09.97)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input checked="" type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address HERBSTHOFER, Sonja Kapellengasse 42 A-2413 Berg Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input type="checkbox"/> the person	<input checked="" type="checkbox"/> the name	<input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence
Name and Address SVATOS, Sonja Kapellengasse 42 A-2413 Berg Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  Kari Huynh-Khuong
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference R 33386	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/AT97/00197	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) 10 September 1997 (10.09.1997)	Priority date ( <i>day/month/year</i> ) 16 September 1996 (16.09.1996)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/76		
Applicant IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 02 April 1998 (02.04.1998)	Date of completion of this report 04 January 1999 (04.01.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer  Telephone No. 49-89-2399-0

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AT97/00197

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1 - 14, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 1 - 13, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**HIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AT 97/00197

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims	13	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

- 1) The following documents are available as the closest prior art for the subject matter of the application according to the present claims:

(D1) EP-A-696595 — 1/15

(D2) EP-A-484464 2/98

- 2) (D1) describes on page 4, Example 1, a process wherein by adding Na caprylate to the Cohn fraction VI-1 - see line 35 and thereafter - a virus for inactivating and precipitating alpha and beta globulines is achieved. After heat treatment, filtration takes place via DEAE-Sephadex. Finally, in line 58 and thereafter on page 4 of (D1), by exchanging Na caprylate via an ultrafilter, metal contaminants and salts can be removed (last line, page 4).

It is acknowledged that according to lines 35 to 38 on page 4 (D1), Na caprylate is used as a precipitant. Therefore the feature "under non-precipitating conditions" differs from the present process of (D1).

Therefore the present Claims 1 to 12 appear to be novel with respect to the known prior art (PCT

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Article 33(2)).

- 3) The present Claim 13 relates to a composition obtainable according to the present process which particularly contains aluminium of less than 100 micrograms/l.

(D1) discloses monomeric albumin which, according to Table 3 on page 5 (D1), contains 9 ppb aluminium in a concentration of citrate of less than 0.037 mM. The solution is stabilised by Na caprylate and Na tryptophanate.

In this regard the subject matter of the application according to Claim 13 does not appear to be novel. A solution of the type described in (D1) could also be obtained according to the present process (PCT Article 33(2)).

- 4) It is observed with regard to Claim 13 that the term "undesirable" in combination with "preferably aluminium" is not limiting and relates to each metal or metal ion depending on the interpretation of "desired" (PCT Article 6).

- 5) Example 3 of (D1) discloses the connection between the concentration of citrate ions and the associated acceleration of the separation of aluminium ions from the glass wall when storing albumin solutions in glass containers. Page 5, lines 3 to 4 also reaches the conclusion that the type of glass used does not determine the course of the solution process of aluminium, provided that the concentration of citrate has been sufficiently reduced (to the limit of detectability). The applicant specifies on page 4, the first full paragraph that the anions involved surprisingly do

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

not decisively contribute to removing metal cations. However, this does not in principle appear to be surprising with regard to the known affinity of citrate ions to aluminium. In principle, the suggestion appears to be that by reducing the concentration of citrate ions, the concentration of aluminium ions will also be reduced.

(D2) discloses the exchange of aluminium (multivalent cations) for monovalent cations by means of diaultrafiltration (see examples).

Proceeding from (D2), the problem addressed by the present application can be defined by providing an additional process for reducing the concentration of aluminium ions in plasma protein-containing drugs. The applicant selects a non-precipitating exchange process for exchanging citrate and aluminium ions for a mono or dicarboxylate salt.

Such processes, e.g. diaultrafiltration, are known and can be found in the examples of (D2). Page 2, line 32 of (D2) describes the exchange of multivalent for monovalent metal cations.

The present process differs from the prior art in that a carboxylate is added to the dialysis buffer.

The present examples show that when compared with a diaultrafiltration through water and a diaultrafiltration through water plus carboxylate, an improved reduction of the concentration of aluminium ions is achieved by adding a carboxylate to the dialysis buffer. However, it should be countered that the closest prior art represents a

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



dialultrafiltration in this regard through an NaCl-containing dialysis buffer - see examples of (D2). Thus, the present process does not appear to have any special unexpected effects. Therefore at present, the use of, for example an acetate-containing dialysis buffer, appears to be a routine procedure to a person skilled in the art wishing to reduce the content of, for example aluminium ions. Therefore the subject matter of the application of the present Claims 1 to 12 does not at present involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

It should be noted that should the applicant convincingly demonstrate a non-obvious effect of the present carboxylate-containing dialysis buffer in relation to the NaCl-containing buffers, an inventive step would be allowed for Claims 1 to 12.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 07 JAN 1999  
WIPO PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts R 33386	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/AT97/00197	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10/09/1997	Priority date (Tag/Monat/Jahr) 16/09/1996
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07K14/76		
Anmelder IMMUNO AG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  02/04/1998	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  04.01.99
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0. Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Deffner, C-A  Telefon (+49-89) 2399-8535 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/AT97/00197

## I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

### Beschreibung, Seiten:

1-14 ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-13 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,      Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-12
	Nein: Ansprüche	13
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-12
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-13
	Nein: Ansprüche	

### 2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Blatt

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



- 1). Folgende Dokumente stehen als nächstliegender Stand der Technik für den Anmeldungsgegenstand gemäß den vorliegenden Patentansprüchen zur Verfügung:

(D1) EP-A-696595

(D2) EP-A-484464

- 2). (D1) beschreibt auf Seite 4, Beispiel 1, einen Prozeß, welcher durch Beigabe von Na- Caprylat zur Cohn Fraktion VI-1, siehe Zeile 35 folgend, eine Virus Inaktivierung und Präzipitation von alpha- und beta- Globulinen erreicht. Nach Wärmebehandlung wird über DEAE- Sephadex filtriert. Anschließend, Zeilen 58 folgend auf Seite 4 von (D1), wird über einen Ultrafilter gegen Na- Caprylat ausgetauscht um Metall- Verunreinigungen und Salze zu entfernen (letzte Zeile, Seite 4).  
Es wird anerkannt, daß gemäß Zeilen 35- 38, Seite 4 (D1), Na- Caprylat als Fällungsmittel verwendet wird. Somit unterscheidet das Merkmal 'unter nicht-präzipitierenden Bedingungen' das vorliegende Verfahren von (D1).  
Daher erscheinen vorliegende Ansprüche 1- 12 als neu im Hinblick auf den bekannt gewordenen Stand der Technik (Artikel 33(2) PCT).
- 3). Vorliegender Anspruch 13 bezieht sich auf eine Zusammensetzung erhältlich nach den vorliegenden Verfahren mit einem Gehalt, insbesondere von Aluminium, von weniger als 100 Mikrogramm/l.  
(D1) offenbart monomeres Albumin welches gemäß der Tabelle 3 auf Seite 5 (D1) 9 ppb Aluminium enthält bei einer Zitrat Konzentration von kleiner 0.037 mM. Die Lösung ist mit Na- Caprylat und Na- Tryptophanat stabilisiert.  
Diesbezüglich erscheint der Anmeldungsgegenstand gemäß dem Ansprüche 13 nicht als neu. Eine wie in (D1) beschriebene Lösung könnte auch nach dem vorliegenden Verfahren erhalten werden (Artikel 33(2) PCT).
- 4). Bezüglich Anspruch 13 wird angemerkt, daß der Ausdruck 'unerwünscht' in Kombination mit 'vorzugsweise Aluminium' nicht limitierend ist und sich auf jedes Metall oder Metall- Ion bezieht abhängig von der Interpretation 'erwünscht' (Artikel 6 PCT).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- 5). Von (D1) offenbart in Beispiel 3 den Zusammenhang zwischen Zitraten Ionenkonzentration und der damit verbundenen Beschleunigung der Lösung von Aluminium Ionen aus der Glaswand bei Lagerung von Albumin Lösungen in Glasbehältnissen. Siehe auch Seite 5, Zeilen 3- 4, wo die Schlußfolgerung gezogen wird, daß nicht der Typ des verwendeten Glases den Verlauf des Lösungsprozesses von Aluminium bestimmt, vorausgesetzt, daß die Zitratenkonzentration ausreichend gesenkt wurde (zum Limit der Detektierbarkeit). Die Anmelderin führt auf der Seite 4, erster voller Absatz, aus, daß überraschenderweise die enthaltenen Anionen entscheidend zur Entfernung der Metallkationen beitragen. Dies erscheint jedoch prinzipiell nicht überraschend hinsichtlich der bekannt gewordenen Affinität von Zitraten Ionen zu Aluminium. Es erscheint prinzipiell nahegelegt, daß mit Senkung der Zitraten Ionenkonzentration die Aluminium Ionenkonzentration ebenfalls gesenkt wird.

(D2) offenbart den Austausch von Aluminium (multivalenten Kationen) gegen monovalente Kationen mittels Dialtrafiltration (siehe Beispiele).

Ausgehend von (D2) kann das Problem der vorliegenden Anmeldung mit der Bereitstellung eines weiteren Verfahrens zur Senkung der Aluminiumionenkonzentration in Plasmaproteinhaltigen Arzneimitteln definiert werden. Die Anmelderin wählt ein nicht präzipitierendes Austauschverfahren um Zitraten- und Aluminiumionen gegen ein Mono- oder Dicarbonsäure Salz auszutauschen.

Solche Verfahren z.B. Dialtrafiltration sind bekannt und aus den Beispielen von (D2) zu entnehmen. (D2), Seite 2, Zeile 32, beschreibt den Austausch multivalenter gegen monovalente Metall Kationen.

Vorliegendes Verfahren unterscheidet sich vom Stande der Technik indem dem Dialyse Puffer ein Carboxylat zugesetzt wird.

In den vorliegenden Beispielen wird gezeigt, daß im Vergleich mit einer Dialtrafiltration gegen Wasser und einer Dialtrafiltration gegen Wasser plus Carboxylat sich eine verbesserte Senkung der Aluminiumionenkonzentration durch Zusatz eines Carboxylates zum Dialyse Puffer erreicht wird. Es muß jedoch entgegengehalten werden, daß der nächstliegende Stand der Technik

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

diesbezüglich eine Dialultrafiltration gegen einen NaCl haltigen Dialyse- Puffer darstellt, siehe Beispiele von (D2). Diesbezüglich erscheint vorliegendes Verfahren keine besonderen unerwarteten Effekte aufzuweisen.

Daher erscheint, zum gegenwärtigen Zeitpunkt, die Verwendung eines z.B. Acetat- haltigen Dialyse- Puffers eine im Rahmen der Fachperson übliche Vorgehensweise um den Gehalt von z.B. Aluminium Ionen zu senken. Dem Anmeldungsgegenstand der vorliegenden Ansprüche 1- 12 kann daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine erfinderische Tätigkeit zuerkannt werden (Artikel 33(3) PCT).

Es wird angemerkt, daß, sollte die Anmelderin im nationalen Verfahren einen nicht nahegelegten Effekt der vorliegenden Carboxylat haltigen Dialyse- Puffer gegenüber NaCl haltigen Puffern überzeugend darlegen, einer erfinderischen Tätigkeit der Ansprüche 1- 12 zugestimmt wird.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Reg. In 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>R 33386</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/AT 97/ 00197</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>10/09/1997</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>16/09/1996</b>
Anmelder <b>IMMUNO AG et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,
  - ☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
  - ☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,
    - ☐ dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
  - ☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung
  - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung
  - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:
 

Abb. Nr. \_\_\_\_\_ ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 6 C07K14/76

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 6 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 696 595 A (BAYER AG) 14. Februar 1996 siehe Seite 4; Beispiel 1	1-13
Y	----- siehe Seite 4, Zeile 59	1-13
Y	EP 0 484 464 A (KABI PHARMACIA AB) 13. Mai 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 -----	1-13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Februar 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06.03.98

 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Deffner, C-A

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 97/00197

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0696595 A	14-02-96	US 5561115 A	01-10-96
		AU 684202 B	04-12-97
		AU 2839095 A	22-02-96
		CA 2155630 A	11-02-96
		CN 1120439 A	17-04-96
		JP 8176010 A	09-07-96
-----			
EP 0484464 A	13-05-92	SE 500110 C	18-04-94
		DE 69024806 D	22-02-96
		DE 69024806 T	23-05-96
		JP 8022873 B	06-03-96
		JP 4506349 T	05-11-92
		NO 300503 B	09-06-97
		AT 132905 T	15-01-96
		AU 632147 B	17-12-92
		AU 5946490 A	17-01-91
		CA 2058958 A	28-12-90
		ES 2031438 T	16-03-96
		SE 8902317 A	28-12-90
		WO 9100290 A	10-01-91
		US 5229498 A	20-07-93
-----			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>C07K 14/76</b>		<b>A3</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/12225</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 26. März 1998 (26.03.98)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/AT97/00197 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 10. September 1997 (10.09.97)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> A 1633/96 16. September 1996 (16.09.96) AT  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT [AT/AT]; Industriestrasse 67, A-1221 Wien (AT).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> TESCHNER, Wolfgang [DE/AT]; Gestettengasse 19/14, A-1030 Wien (AT). LIN-NAU, Yendra [AT/AT]; Lavendelweg 24, A-1224 Wien (AT). HERBSTHOFER, Sonja [AT/AT]; Kapellengasse 42, A-2413 Berg (AT). IGEL, Herwig [AT/AT]; Hardtgasse 33, A-1190 Wien (AT).  <b>(74) Anwälte:</b> SONN, Helmut usw.; Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, PL, RU, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>  <b>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:</b> 23. April 1998 (23.04.98)	
<b>(54) Title:</b> PROCESS FOR PRODUCING A PLASMA PROTEIN-CONTAINING MEDICAMENT <b>(54) Bezeichnung:</b> VERFARHEN ZUR HERSTELLUNG EINES PLASMAPROTEIN-HÄLTIGEN ARZNEIMITTELS <b>(57) Abstract</b> <p>This invention describes a process for producing a plasma protein-containing medicament essentially free of undesired metals out of citrate, plasma or a citrate-containing plasma fraction. This process consists of the following steps: replacement of the citrate and, optionally, the citrate-bound metals in a plasma protein-containing solution by a water soluble mono- or dicarboxylate or an organic mono- or dicarboxylic acid under non-precipitating conditions, production of the plasma protein or the plasma proteins, and production of the medicament.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung eines Plasmaprotein-hältigen Arzneimittels, das im wesentlichen frei von unerwünschten Metallen ist, aus Zitratplasma oder einer zittrathältigen Plasmafraktion, welches die folgenden Schritte umfasst: Austauschen des Zitrats und gegebenenfalls zitratgebundener Metalle in einer Plasmaprotein-hältigen Lösung gegen ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat bzw. eine organische Mono- oder Dicarbonsäure unter nicht-präzipitierenden Bedingungen, Gewinnen des Plasmaproteins oder der Plasmaproteine und Fertigstellen des Arzneimittels.</p>			

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 97/00197

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07K14/76

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 696 595 A (BAYER AG) 14 February 1996 see page 4; example 1	1-13
Y	see page 4, line 59 ---	1-13
Y	EP 0 484 464 A (KABI PHARMACIA AB) 13 May 1992 cited in the application see claim 1 -----	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 1998

Date of mailing of the international search report

06.03.98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Deffner, C-A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No

PCT/AT 97/00197

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0696595 A	14-02-96	US 5561115 A	01-10-96
		AU 684202 B	04-12-97
		AU 2839095 A	22-02-96
		CA 2155630 A	11-02-96
		CN 1120439 A	17-04-96
		JP 8176010 A	09-07-96
-----			
EP 0484464 A	13-05-92	SE 500110 C	18-04-94
		DE 69024806 D	22-02-96
		DE 69024806 T	23-05-96
		JP 8022873 B	06-03-96
		JP 4506349 T	05-11-92
		NO 300503 B	09-06-97
		AT 132905 T	15-01-96
		AU 632147 B	17-12-92
		AU 5946490 A	17-01-91
		CA 2058958 A	28-12-90
		ES 2031438 T	16-03-96
		SE 8902317 A	28-12-90
		WO 9100290 A	10-01-91
		US 5229498 A	20-07-93
-----			



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 97/00197

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07K14/76

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)  
IPK 6 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 696 595 A (BAYER AG) 14. Februar 1996 siehe Seite 4; Beispiel 1	1-13
Y	--- siehe Seite 4, Zeile 59	1-13
Y	EP 0 484 464 A (KABI PHARMACIA AB) 13. Mai 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 -----	1-13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Februar 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06.03.98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Deffner, C-A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 97/00197

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0696595 A	14-02-96	US 5561115 A	01-10-96
		AU 684202 B	04-12-97
		AU 2839095 A	22-02-96
		CA 2155630 A	11-02-96
		CN 1120439 A	17-04-96
		JP 8176010 A	09-07-96
-----			
EP 0484464 A	13-05-92	SE 500110 C	18-04-94
		DE 69024806 D	22-02-96
		DE 69024806 T	23-05-96
		JP 8022873 B	06-03-96
		JP 4506349 T	05-11-92
		NO 300503 B	09-06-97
		AT 132905 T	15-01-96
		AU 632147 B	17-12-92
		AU 5946490 A	17-01-91
		CA 2058958 A	28-12-90
		ES 2031438 T	16-03-96
		SE 8902317 A	28-12-90
		WO 9100290 A	10-01-91
		US 5229498 A	20-07-93
-----			

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>C07K 14/76</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/12225</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 26. März 1998 (26.03.98)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/AT97/00197 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 10. September 1997 (10.09.97)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> A 1633/96 16. September 1996 (16.09.96) AT  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT [AT/AT]; Industriestrasse 67, A-1221 Wien (AT).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> TESCHNER, Wolfgang [DE/AT]; Gestettengasse 19/14, A-1030 Wien (AT). LIN-NAU, Yendra [AT/AT]; Lavendelweg 24, A-1224 Wien (AT). HERBSTHOFER, Sonja [AT/AT]; Kapellengasse 42, A-2413 Berg (AT). IGEL, Herwig [AT/AT]; Hardtgasse 33, A-1190 Wien (AT).  <b>(74) Anwälte:</b> SONN, Helmut usw.; Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, PL, RU, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
<b>(54) Title:</b> <u>PROCESS FOR PRODUCING A PLASMA PROTEIN-CONTAINING MEDICAMENT</u> <b>(54) Bezeichnung:</b> VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES PLASMAPROTEIN-HÄLTIGEN ARZNEIMITTELS <b>(57) Abstract</b> <p>This invention describes a process for producing a plasma protein-containing medicament essentially free of undesired metals out of citrate plasma or a citrate-containing plasma fraction. This process consists of the following steps: replacement of the citrate and, optionally, the citrate-bound metals in a plasma protein-containing solution by a water soluble mono- or dicarboxylate or an organic mono- or dicarboxylic acid under non-precipitating conditions, production of the plasma protein or the plasma proteins, and production of the medicament.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung eines Plasmaprotein-hältigen Arzneimittels, das im wesentlichen frei von unerwünschten Metallen ist, aus Zitratplasma oder einer zittrathältigen Plasmafraktion, welches die folgenden Schritte umfasst: Austauschen des Zitrats und gegebenenfalls zitratgebundener Metalle in einer Plasmaprotein-hältigen Lösung gegen ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat bzw. eine organische Mono- oder Dicarbonsäure unter nicht-präzipitierenden Bedingungen, Gewinnen des Plasmaproteins oder der Plasmaproteine und Fertigstellen des Arzneimittels.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Herstellung eines Plasmaprotein-  
hältigen Arzneimittels

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Plasmaprotein-hältigen Arzneimittels, das im wesentlichen frei von unerwünschten Metallen ist, aus Zitratplasma oder einer zitrat-hältigen Plasmafraktion.

Humanes Albumin stellt mit einer Konzentration von 35-50 g/l die Hauptkomponente in Plasma dar. Seine therapeutische Verwendung ist seit langem bekannt, beispielsweise ist eine Verabreichung von Albumin bei akutem Blut- oder Plasmaverlust oder bei Versagen der vasomotorischen Regulation angezeigt. Da der osmotische Druck einer 20 %igen (25 %igen) Albuminlösung ungefähr das 4-fache (5-fache) des normalen menschlichen Serums beträgt, beruht die Wirkung von Albumin vorwiegend auf dessen Fähigkeit, den osmotischen Druck aufrechtzuerhalten.

Humanalbumin-Präparationen werden aus humanem Plasma durch mehrfache Fraktionierung, beispielsweise durch eine Fraktionierung nach Cohn, gewonnen oder mittels rekombinanter Verfahren hergestellt. Durch verschiedene Materialien während der Herstellung oder bei Lagerung der Albumin-Lösung in Glasbehältern gelangt Aluminium in die Albumin-Präparation, so daß der Endgehalt an Aluminium in den entsprechenden Präparationen beträchtlich sein kann.

Aluminium, welches eines der am meisten vorkommenden Elemente in der Natur darstellt, wurde in jüngster Zeit immer mehr in Zusammenhang mit unterschiedlichen Erkrankungen des menschlichen Körpers gebracht, vorwiegend mit Erkrankungen des Nerven- und Knöchensystems. Während Lunge und Gastrointestinaltrakt eine effiziente Barriere für die Aufnahme von Aluminium bilden, ist diese Barriere bei Patienten, die intravenöse Präparate verabreicht bekommen, nicht mehr aufrecht, und das in den verabreichten Präparationen gegebenenfalls vorhandene Aluminium kann ungehindert aufgenommen werden. So berichteten beispielsweise D.S. Milliner

et al. (N.Engl.J.Med. (1985), 312, S. 165-167), daß einige Albumin-Produkte mit großen Mengen an Aluminium zu Knochenerkrankungen oder Enzephalitis führten. Aluminium wird zunehmend auch in Zusammenhang mit der Alzheimer-Erkrankung gebracht.

Es wurden daher Anstrengungen unternommen, den Aluminium-Gehalt, beispielsweise von Albumin-Präparationen, niedrig zu halten. Aus der US-PS 5 372 997 ist beispielsweise ein Verfahren zur Reduktion des Aluminiumgehalts in Albumin-Präparationen durch Verwendung spezieller Glasbehälter einerseits und durch Behandlung mit einem Anionenaustauscher andererseits bekannt. Das Herauslösen des Aluminiums aus Glasbehältern wird durch die Verwendung eines speziellen, aluminiumarmen Glases und durch eine Dealkalisierung der inneren Oberfläche mit Ammoniumsulfatlösung oder mit schwefeliger Säure verhindert. Desweiteren wird eine Behandlung mit einem Kationenaustauscher durchgeführt. Zur Hitzebehandlung der Albuminlösung werden dann schließlich die hierfür gängigen Stabilisatoren, wie Natrium-N-Acetyltryptophan oder Natriumcaprylat zugesetzt.

Aus der EP-0 484 464-B1 ist ein Verfahren zum Reinigen eines Albumins von mehrwertigen Metallionen, die daran gebunden sind, bekannt, indem sie durch einwertige Metallionen, beispielsweise durch Ammonium- oder Alkalimetallionen ersetzt werden.

Auch aus der US-PS 5 250 663 ist ein Verfahren bekannt, nach dem ein im wesentlichen aluminiumfreies Albumin erhalten werden kann. Bei diesem Verfahren wird von einer Albumin-hältigen Fraktion, beispielsweise einer Cohn-Fraktion, ausgegangen, und zunächst werden verschiedene Fällungen durchgeführt. U.a. wird eine Hitze-Schockbehandlung in Gegenwart von Natriumcaprylat als Stabilisator und 10 bis 20 % Ethanol durchgeführt. Diese Lösung wird schließlich einer Ultrafiltration und einer Diafiltration unterworfen. Nach der Diafiltration sind Aluminium und andere Verunreinigungen entfernt, als Salze werden für die Diafiltration schwache Salzlösungen, wie 3 % NaCl, Natriumacetat oder in einigen Fällen Natriumcaprylat-Lösungen verwendet. Bei dieser Verwendung von Caprylat kommt es jedoch zu keinem Austausch von

Salzen, da bereits vor der Diafiltration Caprylat als Stabilisator für die Hitzeschockbehandlung zugesetzt worden ist; es befinden sich also immer noch wesentliche Mengen an Zitrationen im Präparat.

Wie beispielsweise in J.C. May et al. (1992) (Vox Sang., 62, S. 65-69) beschrieben, spielt für die Aufnahme von Aluminium die Anwesenheit von Zitrationen, die eine hohe Affinität zu Aluminium aufweisen, eine wesentliche Rolle (siehe hierzu auch z.B. R.B. Martin (1986), J.Inorgan.Biochem., 28, S. 181-187), und dabei stellt die bloße Anwesenheit von Zitrationen bei sämtlichen Präparationen ein generelles Risiko für Metallionenkontaminationen dar.

In der EP-0 696 595-A1 werden bei einem Verfahren, bei welchem Caprylat zur Fraktionierung von Albumin verwendet wird, die Zitrationen im Zuge einer DEAE-Sephadex-Chromatographie entfernt. Hierbei kommt es jedoch zu keinem einfachen Austausch von Zitrationen gegen andere Ionen, sondern zu einer - aufgrund der hohen Kosten für die DEAE-Sephadex-Anionenaustauscher - aufwendigen Abtrennung von Zitrat.

Die vorliegende Erfindung stellt sich zur Aufgabe, ein neues und einfaches Verfahren zur Vermeidung bzw. Reduktion von unerwünschten Metallen in Plasmaprotein-hältigen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, bei welchem sowohl die unerwünschten Metalle im Laufe des Herstellungsverfahrens entfernt werden, als auch eine Kontamination der fertiggestellten Präparate bei der Lagerung in metallhältigen Behältern verhindert bzw. reduziert wird.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren der eingangs erwähnten Art gelöst, welches die folgenden Schritte umfaßt:

- Austauschen des Zitrats und gegebenenfalls zitratgebundener Metalle in einer Plasmaprotein-hältigen Lösung gegen ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat bzw. eine organische Mono- oder Dicarbonsäure unter nicht-präzipitierenden Bedin-

gungen,

- Gewinnen des Plasmaproteins oder der Plasmaproteine und
- Fertigstellen des Arzneimittels.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß gerade die in der Plasmaprotein-hältigen Lösung enthaltenen Anionen entscheidend zur Entfernung der Metallkationen beitragen.

Im Gegensatz zu dem in der US-PS 5 250 663 beschriebenen Verfahren wird nicht nur Natriumcaprylat einer zittrathältigen Lösung bzw. einem zittrathältigen Niederschlag zugesetzt, sondern das Zitrat, welches einerseits gebundene Metallionen in komplexierter Form tragen kann als auch für die Herauslösung von unerwünschten Metallen im Rahmen des Herstellungsverfahrens bzw. bei der Lagerung des fertiggestellten Arzneimittels verantwortlich ist, wird durch ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat ersetzt.

Es hat sich nämlich gezeigt, daß, wenn Zitrationen-enthaltende Präparationen gefällt und danach in einem Zitrationen-freien Puffer aufgenommen werden, die neue Lösung immer noch erhebliche Anteile an Zitrationen enthalten kann. Da die meisten Fraktionierungsverfahren bei der Gewinnung von pharmazeutischen Präparationen aus Plasma - welchem fast ausnahmslos bei der Entnahme Zitrat zugegeben wird - ein oder mehrere Fällungsschritte aufweisen, stellt daher das erfindungsgemäße Austauschverfahren für Zitrationen eine interessante Möglichkeit für eine einfache, kostengünstige und effiziente Entfernung von Zitrationen dar, welche leicht in bereits etablierte Verfahrensabläufe einbezogen werden kann.

Als Plasmafraktion dient beispielsweise eine Fraktion, die nach der Cohn-Fraktionierung erhalten wird. Beispielsweise wird für die Herstellung von Albumin ein Albumin-hältiger Niederschlag der Cohn-Fraktionierung verwendet.

Um einen möglichst vollständigen Austausch des Zitrats herbeiführen zu können, muß daher der Austauschschritt unter nicht-



präzipitierenden Bedingungen durchgeführt werden, da ansonsten - wie erwähnt - die Gefahr besteht, daß das Zitrat durch seine hohe Affinität zum gefällten Protein nur unzureichend entfernt werden kann. Bevorzugterweise erfolgt der Austausch des Zitrats zu einem frühen Zeitpunkt im Herstellungsverfahren.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird als Plasmaprotein-hältiges Arzneimittel ein Arzneimittel, enthaltend ein oder mehrere Faktoren der Gerinnung und Fibrinolyse, Immunglobuline, Glykoproteine und/oder Albumin, hergestellt. Als Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren kommen dabei insbesondere Fibrinogen, Prothrombin, die Faktoren V, VII, VIII, IX, X, XI, XII und XIII, gegebenenfalls in deren aktivierter Form, von Willebrand-Faktor, aber auch Antikoagulantien, wie Heparin, Heparinoide oder Cumarinderivate, oder Fibrinolytika, wie Streptokinase, Urokinase, Pro-Urokinase, t-PA oder Plasmin in Betracht. Als Immunglobuline können verschiedene Präparate, enthaltend Immunglobuline der Klassen IgG, IgA, IgM und Gemische derselben, gegebenenfalls in hohen Titern, hergestellt werden.

Als Glykoprotein kommt beispielsweise Orosomucoid in Frage.

Bevorzugterweise wird zum Austauschen des Zitrats ein Salz einer organischen Carbonsäure mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen verwendet, wobei ein Caprylat oder ein Tartrat oder Gemische davon besonders bevorzugt werden.

Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ist auch eine organische Mono- oder Dicarbonsäure als Mono- oder Dicarboxylat zu verstehen, da der Austausch des Zitrats in Lösung ohnehin immer gegen das Säureanion erfolgt. Bevorzugterweise wird zum Austauschen des Zitrats eine organische Mono- oder Dicarbonsäure mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verwendet.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat sich als ganz besonders geeignet zur Herstellung von Plasmaprotein-hältigen Arzneimitteln erwiesen, die speziell im Hinblick auf ihre Aluminium-Kontamination hervorragende Eigenschaften aufweisen, indem sie im we-

sentlichen frei von jeglichem detektierbaren Aluminium sind.

Wie erwähnt, muß das Austauschen des Zitrats unter nicht-präzipitierenden Bedingungen erfolgen. Vorzugsweise wird der Austauschschritt während einer Diafiltration, Ultrafiltration bzw. während eines chromatographischen Verfahrens vorgenommen, da sich diese Schritte als besonders geeignet für einen einfachen, kostengünstigen und effizienten Austausch herausgestellt haben.

Die Bedingungen während des Austauschschrittes hängen von dem verwendeten Verfahren ab und werden insbesondere so gewählt, daß der Austausch des Zitrats und gegebenenfalls auch zitratgebundener Metalle möglichst vollständig erfolgt. Deshalb sind entsprechende verfahrensbestimmende Parameter, insbesondere Temperatur, Dauer des Austauschschrittes und Konzentration an jeweiligem Mono- oder Dicarboxylat bzw. an Mono- oder Dicarbonsäure, zu optimieren.

Vorzugsweise liegt die Temperatur während des Austausches in einem Bereich zwischen 0 und 50°C, weiters bevorzugt in einem Bereich zwischen 10 und 30°C, am meisten bevorzugt bei etwa Raumtemperatur. Die jeweilige Zeitspanne für den Austausch ist insbesondere von dem Verhältnis von auszutauschendem Volumen zu Membranoberfläche und von der Temperatur abhängig und beträgt vorzugsweise mindestens 30 Minuten, insbesondere liegt die Zeitspanne in einem Bereich zwischen 30 Minuten und mehreren Stunden.

Im allgemeinen ist ein Parameter wie die Zeitspanne gerade auch von dem jeweiligen Austauschvolumen des entsprechenden Materials abhängig. Vorzugsweise beträgt das Austauschvolumen mindestens das 5-fache, am meisten bevorzugt mindestens das 30-fache der Ausgangslösung, und die Zeitspanne für den Austausch wird dementsprechend bemessen.

Die Konzentration an Mono- oder Dicarboxylat bzw. Mono- oder Dicarbonsäure liegt vorzugsweise in einem Bereich zwischen 0,001 und 10 mol/l, am meisten bevorzugt in einem Bereich zwischen

0,001 und 1 mol/l.

Beispielsweise wird Natriumcaprylat in einer Konzentration zwischen 1,0 mmol/l und 1,5 mol/l zugegeben, vorzugsweise in einem Bereich zwischen 1,0 mmol/l und 25 mmol/l.

Natriumacetat wird beispielsweise in einer Konzentration zwischen 1 mmol/l und 5,5 mol/l, vorzugsweise zwischen 50 mmol/l und 1,0 mol/l, zugegeben.

Das Natriumsalz der Hexansäure wird beispielsweise in einer Konzentration zwischen 1,0 mmol/l und 1,0 mol/l, vorzugsweise in einem Bereich zwischen 5,0 mmol/l und 0,1 mol/l, zugesetzt.

Natriumtartrat kann in einer Konzentration zwischen 1,0 mmol/l und 1,2 mol/l, vorzugsweise zwischen 10,0 mmol/l und 0,2 mol/l, zugesetzt werden.

Für Salze höherer Säuren sind also die effizienten Mengen bereits im Bereich von 0,001 bis 0,1 mol/l zu finden, während Salze niedrigerer Säuren vorzugsweise in etwas höherer Konzentration zugesetzt werden.

Ein weiterer verfahrensbestimmender Parameter ist der pH-Wert der Lösung. Dieser liegt vorzugsweise bei pH 6 bis 8, am meisten bevorzugt bei pH 6,5 bis 7,5.

In der Lösung können neben Carboxylat bzw. Carbonsäure auch anorganische Salze, wie z.B. Natrium- oder Kalium-Salze, zur Erhöhung der Ionenstärke enthalten sein. Beispielsweise ist eine mindestens 4 %ige Natriumchloridlösung enthalten. Desweiteren können verschiedene Puffersalze enthalten sein.

Als Materialien für das jeweilige Austauschverfahren kommen insbesondere kommerziell erhältliche Materialien, wie z.B. Diafiltrationsmembranen, Ultrafiltrationseinheiten, diverse chromatographische Gele, Molekularsiebe und weitere, in Frage. Alle diese Materialien können auf organischer oder anorganischer Basis

sein; sie können synthetischen oder biologischen Ursprungs sein.

Es zeigte sich, daß das erfindungsgemäße Verfahren dann besonders vorteilhaft ist, wenn die Plasmaprotein-hältige Lösung vor dem Austauschen gereinigt und/oder ankonzentriert wird.

Wie bei allen Arzneimitteln, welche auf Plasma als Rohstoff basieren, sollten auch im Rahmen des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens ein oder mehrere Schritte zur Inaktivierung gegebenenfalls vorhandener Viren vorgesehen werden.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens betrifft daher ein Verfahren, bei welchem die Plasmaprotein-hältige Lösung vor und/oder nach dem Austauschen zur Inaktivierung gegebenenfalls vorhandener Viren behandelt, vorzugsweise hitzebehandelt, wird. Gängige Virus-Inaktivierungshandlungen, welche im Rahmen des vorliegenden Verfahrens eingesetzt werden können, sind in der EP-0 159 311, der EP-0 519 901 oder der EP-0 674 531 beschrieben.

Besonders günstig ist, wenn vor einer Virus-Inaktivierungsbehandlung das gewonnene Plasmaprotein noch einer Dialyse gegen ein salzarmes Mittel, z.B. Wasser, unterworfen wird. Hierbei kann immer noch ein zusätzlicher stabilisierender Effekt für das Plasmaprotein auf Grund der Gegenwart des Mono- oder Dicarboxylats gegeben sein. Das Gewinnen des Plasmaproteins oder der Plasmaproteine und das Fertigstellen des Arzneimittels sollten vorzugsweise ausschließlich mit zitratfreien Komponenten vorgenommen werden, um die erneute Kontamination des Präparats mit Zitrationen, welche bei längerer Lagerung für eine erneute Kontamination mit Metallionen verantwortlich sind, zu vermeiden.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat sich zwar als ganz besonders geeignet zur Entfernung von Aluminiumionen bzw. zur Verhinderung einer erneuten Kontamination mit Aluminiumionen während der Lagerung der Arzneimittel herausgestellt. Gleichwohl können aber auch andere Metallionen, von welchen bekannt ist, daß sie Plasmaprotein-hältige Arzneimittel kontaminieren können, wie z.B.

Aluminium-ähnliche Metalle, Cadmium, Zink, Blei, Eisen, und weitere, effizient reduziert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch ein Plasma-protein-hältiges Arzneimittel, welches nach dem erfindungsge-mäßen Verfahren erhältlich ist und einen Gehalt an unerwünschtem Metall von weniger als 100  $\mu\text{g/l}$ , vorzugsweise von weniger als 10  $\mu\text{g/l}$ , insbesondere von weniger als 200  $\text{ng/l}$ , ermittelt bei-spielsweise durch Atomabsorptions-Spektroskopie, aufweist, wobei dieser Höchstgehalt auch nach längerer Lagerung, sogar bei Lage-rung von über 5 Jahren, nicht überschritten wird.

Das erfindungsgemäße Plasmaprotein-hältige Arzneimittel kann in den verschiedensten aus dem Stand der Technik bekannten Behäl-tern (Containern) gelagert werden. Derartige Behälter können aus Glas, Kunststoff, Metallen oder Kombinationen davon bestehen. Die Behälter können auch speziell vorbehandelt sein, so kann beispielsweise die Oberfläche silikonisiert sein. Als Gläser können sowohl Hartgläser als auch Weichgläser (siehe beispiels-weise Gläser, Klassifikation USP 23, S. 1781) verwendet werden.

Insbesondere weist das erfindungsgemäße Plasmaprotein-hältige Arzneimittel auch bei Lagerung in Hartgläsern einen geringen Ge-halt an unerwünschten Metallen auf, besonders bevorzugt beträgt dieser weniger als 100  $\mu\text{g/l}$ , mehr bevorzugt weniger als 10  $\mu\text{g/l}$ , am meisten bevorzugt weniger als 200  $\text{ng/l}$ .

Die vorliegende Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele, auf die sie jedoch nicht eingeschränkt sein soll, näher erläu-tert.

#### Beispiel 1:

Ein Niederschlag der Cohn-Fraktionierung, der Albumin in einer Reinheit von >95 % enthält, wird 1+2 (G/V; 1 kg in 2 l) in 50 g/l NaCl-Lösung bei neutralem pH-Wert gelöst. Die Lösung wird bei +4°C kontinuierlich gegen Wasser mit einer regenerierten Zellulosemembran diafiltriert. Dabei wird 0,1 mmol Caprylat pro

g Protein zugesetzt.

In der nachstehenden Tabelle 1 a) sind die Aluminiumabreicherung und die Zitratabreicherung nach der Diafiltration ohne Zusatz eines Carboxylats, wie beispielsweise Caprylat, Tartrat, Salz der Hexansäure oder eines Acetats dargestellt.

TABELLE 1:

a) ohne Zugabe eines Carboxylats:

Probe	Aluminiumgehalt		Zitratgehalt	
	µg/g Protein	in %	µmol/g Protein	in %
vor Diafiltration	2,802	100,0	166	100,0
Diakonzentrat	0,704	25,1	8,6	5,2

Die folgende Tabelle 1 b) zeigt die Aluminiumabreicherung und die Zitratabreicherung nach der Diafiltration mit Zusatz von 0,1 mmol Caprylat.

1 b) mit Zugabe von Caprylat

Probe	Aluminiumgehalt		Zitratgehalt	
	µg/g Protein	in %	µmol/g Protein	in %
vor Diafiltration	2,999	100,0	139,5	100,0
Diakonzentrat	0,096	3,2	1,1	0,8

Ein Vergleich dieser Tabelle mit der Tabelle 1 a), also den entsprechenden Abreicherungen ohne Zusatz eines Caprylats, zeigt deutlich, daß mit einer 0,1 mmol Caprylatzugabe pro g Protein eine deutlich höhere Abreicherung an Zitrat und Aluminium zu erreichen ist, als dies ohne Zugabe eines Carboxylats, wie beispielsweise von Caprylat, der Fall ist.

### Beispiel 2:

Ein Albumin-hältiger Niederschlag wird wie in Beispiel 1 beschrieben gelöst und anschließend diafiltriert. Dabei werden 0,5 mmol eines Natriumsalzes der Hexansäure pro g Protein zugesetzt. Nach Abschluß der Diafiltration ergeben sich folgende Aluminium- und Zitratanreicherungen (Tabelle 2).

TABELLE 2:

Probe	Aluminiumgehalt		Zitratgehalt	
	µg/g Protein	in %	µmol/g Protein	in %
vor Diafiltration	3,368	100,0	135	100,0
Diakonzentrat	0,127	3,8	1,8	1,3

Wie aus dieser Tabelle im Vergleich zu Tabelle 1 a) deutlich hervorgeht, ist mit einer Zugabe von 0,5 mmol eines Natriumsalzes der Hexansäure pro g Protein eine deutlich höhere Abreicherung an Zitrat und Aluminium zu erreichen, als dies ohne Zugabe des Hexansäuresalzes der Fall ist.

### Beispiel 3:

Ein Niederschlag der Cohn-Fraktionierung, der Albumin in einer

Reinheit von >95 % enthält, wird 1+2 (G/V; 1 kg in 2 l) in 50 g/l NaCl-Lösung bei neutralem pH-Wert gelöst. Die Lösung wird bei +4°C kontinuierlich gegen Wasser mit einer regenerierten Zellulosemembran diafiltriert. Dabei werden 5 mmol Acetat pro g Protein zugesetzt.

In der nachstehenden Tabelle 3 sind die Aluminiumabreicherung und die Zitratabreicherung nach der Diafiltration ohne Zusatz von 5 mmol Acetat pro g Protein dargestellt.

TABELLE 3:

Probe	Aluminiumgehalt		Zitratgehalt	
	µg/g Protein	in %	µmol/g Protein	in %
vor Diafiltration	3,95	100,0	155	100,0
Diakonzentrat	0,3	7,6	2,6	1,7

Wie aus dieser Tabelle im Vergleich zu Tabelle 1 a) deutlich hervorgeht, ist mit einer Zugabe von 5 mmol Acetat pro g Protein eine deutlich höhere Abreicherung an Zitrat und Aluminium zu erreichen, als dies ohne Zugabe des Acetats der Fall ist.

#### Beispiel 4:

Ein Albumin-hältiger Niederschlag wird wie in Beispiel 1 beschrieben gelöst und anschließend diafiltriert. Dabei wird 1,0 mmol Tartrat pro g Protein zugesetzt. Nach Abschluß der Diafiltration ergeben sich folgende Aluminium- und Zitratabreicherungen (Tabelle 4).



TABELLE 4:

Probe	Aluminiumgehalt		Zitratgehalt	
	$\mu\text{g/g}$ Protein	in %	$\mu\text{mol/g}$ Protein	in %
vor Diafiltration	6,29	100,0	129	100,0
Diakonzentrat	0,62	9,9	1,0	0,8

Wie aus dieser Tabelle im Vergleich zu Tabelle 1 a) deutlich hervorgeht, ist mit einer Zugabe von 1,0 mmol Tartrat pro g Protein eine deutlich höhere Abreicherung an Zitrat und Aluminium zu erreichen, als dies ohne Zugabe von Tartrat der Fall ist.

## P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Verfahren zur Herstellung eines Plasmaprotein-hältigen Arzneimittels, das im wesentlichen frei von unerwünschten Metallen ist und auch bei Lagerung in metallhaltigen Behältern keine Metalle aufnimmt, aus Zitratplasma oder einer zitrathältigen Plasmafraktion, welches Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

- Austauschen des Zitrats und gegebenenfalls zitratgebundener Metalle in einer Plasmaprotein-hältigen Lösung gegen ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat bzw. eine organische Mono- oder Dicarbonsäure unter nicht-präzipitierenden Bedingungen,
- Gewinnen des Plasmaproteins oder der Plasmaproteine und
- Fertigstellen des Arzneimittels.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Plasmaprotein-hältiges Arzneimittel ein Arzneimittel, enthaltend ein oder mehrere Plasmaproteine, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Faktoren der Gerinnung und Fibrinolyse, Immunglobulinen, Glykoproteinen und Albumin, hergestellt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß zum Austauschen des Zitrats ein Salz einer organischen Carbonsäure mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen verwendet wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zum Austauschen des Zitrats ein Caprylat und/oder ein Tartrat verwendet wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zum Austauschen des Zitrats eine organische Mono- oder Dicarbonsäure mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verwendet wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Plasmaprotein-hältiges Arzneimittel, das im wesentlichen frei von Aluminium ist, hergestellt wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Austauschen des Zitrats während einer Diafiltration, Ultrafiltration, einer Gelpermeationschromatographie bzw. eines chromatographischen Trennverfahrens vorgenommen wird, welche die Abtrennung des Proteins von Salzen erlauben.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Plasmaprotein-hältige Lösung vor dem Austauschen gereinigt und/oder ankonzentriert wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Plasmaprotein-hältige Lösung vor und/oder nach dem Austauschen zur Inaktivierung gegebenenfalls vorhandener Viren behandelt, vorzugsweise hitzebehandelt, wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Virusinaktivierungsbehandlung unmittelbar nach dem Gewinnen des Plasmaproteins in Gegenwart des Mono- oder Dicarboxylats durchgeführt wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Fertigstellen des Arzneimittels ausschließlich mit Zitrat-freien Komponenten vorgenommen wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Austauschen des Zitrats in Gegenwart von Natriumchlorid, vorzugsweise mit einer mindestens 4 Gew.-%-igen Natriumchloridlösung, vorgenommen wird.

13. Plasmaprotein-hältiges Arzneimittel, erhältlich nach einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, mit einem Gehalt an unerwünschten Metallen, insbesondere Aluminium, von weniger als 100 µg/l, vorzugsweise von weniger als 10 µg/l, insbesondere von weniger als 200 ng/l.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**